

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 6 月 13 日 (13.06.2002)

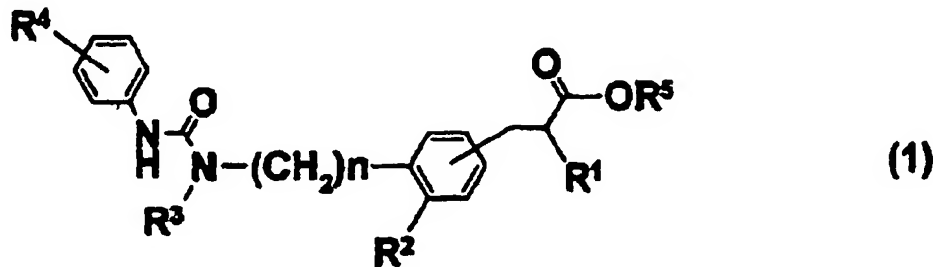
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/46146 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 275/28, 275/30, 275/34, 275/42, A61K 31/216, 31/195, A61P 43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10563
- (22) 国際出願日: 2001 年 12 月 4 日 (04.12.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-369371 2000 年 12 月 5 日 (05.12.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地弘幸 (MIYACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市大字久下 1676-41 Saitama (JP). 高橋雪絵 (TAKAHASHI, Yukie) [JP/JP]; 〒960-8056 福島県福島市八島田字台畑 7 Fukushima (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Kouji) [JP/JP]; 〒329-0207 栃木県小山市美しが丘 3-9-7 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北 3 丁目 2 番 2 号 九段ビル 7 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換カルボン酸誘導体



(57) Abstract: Novel substituted carboxylic acid derivatives which bind to human peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) as a ligand thereof and activate the same to thereby exert a lipid-lowering effect, an arteriosclerosis-preventing effect, an anti-obesity effect, a hypoglycemic effect, etc.; and a process for producing the same. Namely, substituted carboxylic acid derivatives represented by the following general formula (1) and pharmaceutically acceptable salts and hydrates of the same; and a process for producing these compounds: (1) wherein R¹, R³ and R⁵ represent each hydrogen or lower alkyl; R² represents hydrogen or lower alkoxy; R⁴ represents hydrogen, trifluoromethyl, lower alkoxy, halogeno, optionally substituted phenoxy or benzyloxy; n is an integer of from 0 to 3; and the carboxylate substituent is located at the p-position concerning R² or at the p-position concerning (CH₂)_n.

[続葉有]

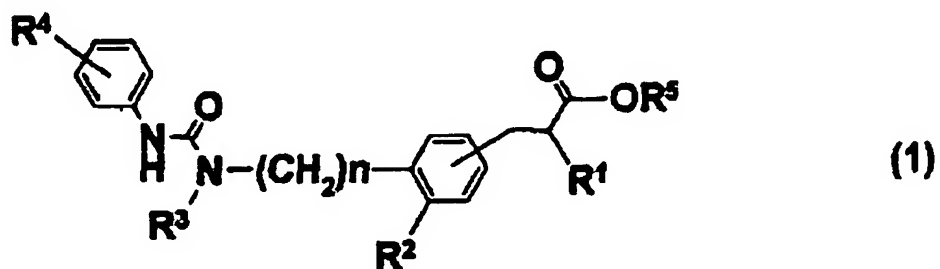
WO 02/46146 A1



(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α (PPAR α) のリガンドとして受容体に結合して活性化し、脂質低下作用、動脈硬化抑制作用、抗肥満作用、血糖効果作用等を示す新規な置換カルボン酸誘導体及びそれらの製造法を提供する。

一般式 (1)



〔式中、 R^1 、 R^3 及び R^5 は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子又は低級アルコキシ基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 n は0～3の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 に対しパラ位または $(CH_2)_n$ に対しパラ位である〕で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

明 細 書

置換カルボン酸誘導体

技術分野

本発明はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPARと略す)アゴニスト、特にヒト PPAR α アイソフォームに対するアゴニストとして高脂血症や肥満症、糖尿病等の代謝性疾患の治療に有効な置換カルボン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム(α 型、 δ (又は β)型、 γ 型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI、AII、CIII 等)遺伝子の発現を制御している。PPAR δ は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点では PPAR δ の生理的意義については十分には解明されてはいない。PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している(*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907)。この様に PPAR の

各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

また、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症及び低血糖症を呈し、さらに白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(*J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 29577, *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 1083, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, 96, 7473)、PPAR α が血中脂質(コレステロール及び中性脂質)や血中グルコースの恒常性及びエネルギーバランスの調節において重要な役割を果たしている事が強く示唆されている。

ところで、従来より高脂血症治療薬、特に高トリグリセライド血症治療薬としてフィブラート系薬剤が汎用されている。このフィブラート系薬剤の作用機作としてPPAR α の活性化が報告されている(*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907)。更にフィブラート系薬剤がインスリン抵抗性モデル動物において体重や脂肪組織重量の増加抑制、更には低下した耐糖能を正常化させる事が報告されており(*J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 16638, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 271, 445)、PPAR α がインスリン抵抗性の改善にも関与している事が示されている。

しかしフィブラート系薬剤の示すPPAR α 活性化作用は弱く、効力の面で決して満足のいくものではない。またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、その原因としてフィブラート系薬剤の示す種々の非特異的な作用が原因と考えられており、特異的なメカニズムによる代謝性疾患治療薬の開発が望まれている。

そこでPPAR α という核内転写因子の脂質代謝調節機構に関する役割及び高脂血症や肥満症、糖尿病等の病態との関わりを考えると、PPAR α 特にヒト型PPAR α リガンドとして直接結合してヒト型PPAR α を活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカ

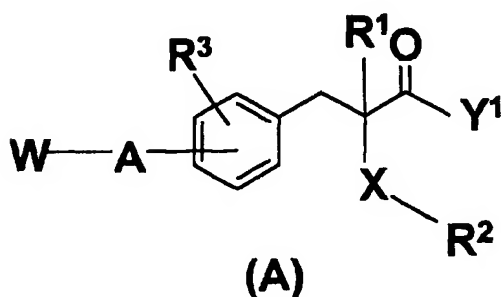
ニズムによる代謝性疾患治療薬としての医薬用途が期待される。

PPAR α のリガンドとしてPPAR α に対する親和性を有する化合物にはアラキドン酸の代謝物であるLTB $_4$ の他にシトクロームP-450による酸化を介して生じるHETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)群のエイコサノイド、特に8-HETE、8-HEPE等が報告されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

一方、本発明の置換カルボン酸誘導体の類似構造化合物としては以下に示す化合物群等が報告されている。

公開特許公報 特開平 11-158144 号(エスエス製薬株式会社)に血糖低下作用及び脂質低下作用を有する α -置換フェニルプロピオン酸誘導体として

一般式(A)



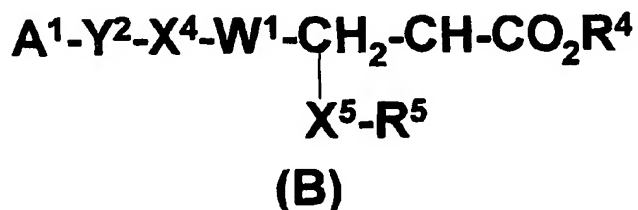
(式中、Wは(置換)ラクタム環を表し、Aはアルキレン基またはアルキレンオキシ基を表し、XはO、S、NH、CH $_2$ を表し、Y 1 はアミノ基、水酸基又はアルコキシ基を表し、R 1 は水素原子又はアルキル基等を表し、R 2 はアルキル基またはフェニル基等を表し、R 3 は水素原子、アルキル基またはアルコキシ基等を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分のA部分にウレイド基を

含まない点及び末端置換基である W にラクタム環を含む点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W098/28254 号 (日本ケミファ株式会社) に血糖降下作用を有する化合物として

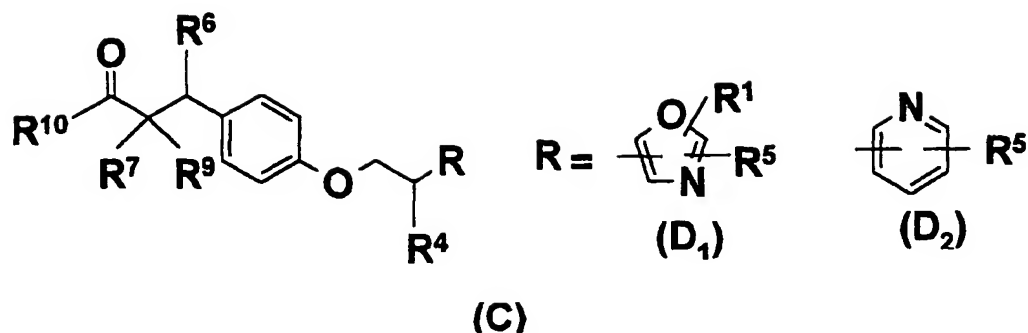
一般式 (B)



(式中、 A^1 は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、 Y^2 は炭素数 1 から 5 のアルキレン鎖を表し、 X^4 は結合手、酸素原子または硫黄原子を表し、 W^1 は置換基を有していても良いナフタレン環、キノリン環、インドール環、ベンズイソキサゾール環又はベンゾ[b]チオフェン環を表し、 R^4 は水素原子または炭素数 1 から 8 のアルキル基を表し、 X^5 は酸素原子または硫黄原子を表し、そして R^5 は置換基を有していても良い炭素数 1 から 8 のアルキル基、アラルキル基またはアリール基を表す) で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分の Y^2 及び X^4 にウレイド基を含まない点及びプロピオン酸の 3 位に結合する W^1 は複素環である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

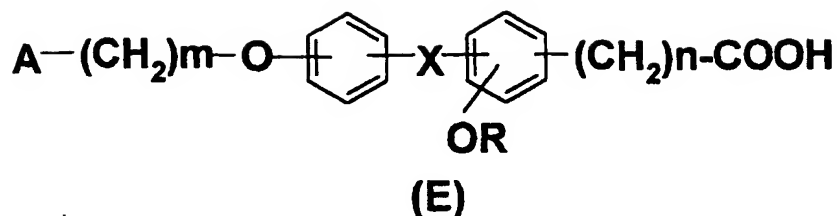
国際公開番号 W098/07699 号 (日本たばこ産業株式会社) に血糖降下作用及び脂質低下作用を有するプロピオン酸誘導体として
一般式 (C)



(式中、 R は D_1 及び D_2 で示される置換基を表し、 R^1 は芳香族環、シクロアルキル基及び複素芳香族環を表し、 R^5 はアルキル基を表し、 R^4 は水素原子またはアルキル基を表し、 R^6 は水素原子または R^9 と連結して二重結合を形成していても良く、 R^7 はカルボキシ基、アシル基、置換基を有していても良いアルコキシカルボニル基、アルキル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、 NHR^8 基及び OR^8 基を表し、 R^8 は置換基を有していても良いアシル基及びアルコキシカルボニル基を表し、 R^9 は水素原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基を表し、 R^{10} は水素原子、アミノ基、アルコキシ基、アルキル基、アリールオキシ基及びアラルキルオキシ基を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物の R を含む側鎖部分のベンゼン環との連結様式は酸素原子に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

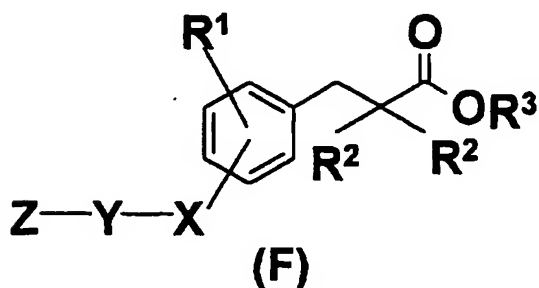
公開特許公報 昭 63-91354 号 (山之内製薬株式会社) にロイコトリエン受容体作動作用を有するカルボン酸誘導体として一般式 (E)



(式中、Aは水素原子またはフェニル基を表し、mは3から10の整数を表し、nは1から6の整数を表し、XはCONH基或いはNHCO基を表し、Rはカルボキシ低級アルキル基又はカルボキシ低級アルキルカルバモイル基(但し、Aがフェニル基の時はRはカルボキシ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基である)を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物はR基部分には全てにカルボニル基が存在するので本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

US5227490 号(メルク株式会社)にフィブリノーゲン受容体拮抗作用を有するカルボン酸誘導体として一般式(F)

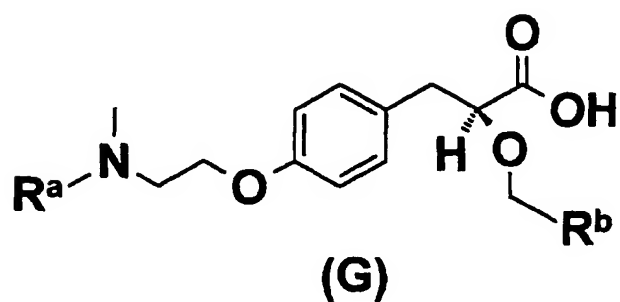


(式中、R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、アリール C₄₋₁₀アルキル基、アリール基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ C₀₋₆アルキ

ル基、カルボキシ C_{0-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{0-6} アルキル基、 C_{0-4} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、アリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{2-10} アシルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{1-4} カルボアルコキシ C_{0-6} アルキル基又はハロゲン原子を表し、 R^2 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{0-4} アルキル基、アリール C_{0-6} アルコキシ基、置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはアリール C_{1-10} アルキル基を表し、 X は酸素原子、硫黄原子、 SO 基、 SO_2 基、 CO 基、 NR^4CO 基、 $CONR^4$ 基、 CH_2 基、 $CH=CH$ 基、 NR^4CS 基を表し、 Y は無置換または置換基を有していても良い C_{1-10} アルキル基、 C_{4-8} シクロアルキル基、アリール基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボニル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボキシアミド基、 C_{0-3} アルキルアリールオキシ C_{0-3} アルキル基、 $CONH$ 基、 $NHCO$ 基または $(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n$ 基(但し、 Q は酸素又は硫黄から選ばれる 1 から 3 種類のヘテロ原子を含む C_{3-8} 員環複素環を表し、 m と n は 0 から 4 である)を表し、 Z は NR^4R^5 基(但し、 R^4 と R^5 は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{1-10} アルキル基でアルキル基は無置換または C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ C_{0-6} アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子または窒素、酸素及び硫黄より選択される 1-3 のヘテロ原子を含む 4-9 員環の単環又はビシクロ環で置換されていていても良い) または置換基を有していても良いグアニジノ基を表す)で表される化合物が報告されている。

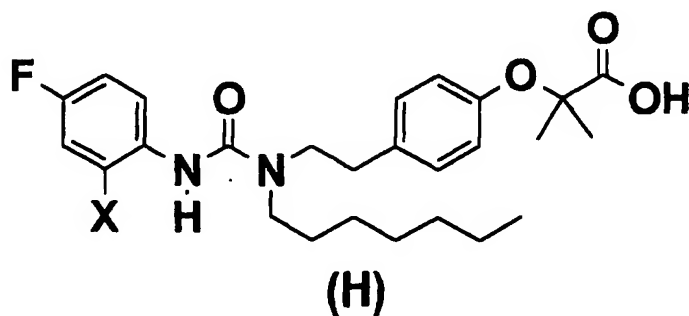
しかしながらこれらの化合物は Z 基部分に全て置換基を有していても良いアミノ基を必ず含むアミノ酸誘導体である事から本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

PPAR α 作動作用を報告している特許に関しては、国際公開番号 WO 97/25042 号（スミスクラインビーチャム株式会社）に PPAR α 及び PPAR γ 作動作用を有する化合物として一般式 (G)



(式中、R^aは 2-ベンズオキサゾリル基または 2-ピリジル基を表し、R^bはメトキシメチル基またはトリフルオロメチル基を表す)で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物は R^aを含む側鎖とベンゼン環との置換様式がエーテル結合に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、更にヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W097/36579（グラクソウエルカム株式会社）に PPAR α 作動作用を有する化合物として一般式 (H)



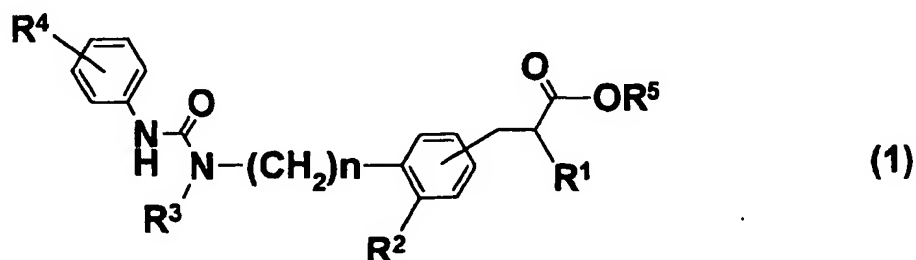
(式中、Xは水素原子またはフッ素原子を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物はカルボキシル基を含む側鎖とベンゼン環の連結様式が酸素原子に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、又 PPAR α の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

食生活やライフスタイルの急激な変化に伴い虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の頻度が増加し問題となっている。この動脈硬化性疾患の主たる危険因子として高脂血症、糖尿病、高血圧が考えられており、その病態にはインスリン抵抗性の存在が重要であるとされているが、その成因基盤として内臓脂肪の蓄積による肥満が深く関与している事が明らかとなっている。そこでこれらの疾患に対し総合的に有効でかつ安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床上望まれている。

発明の開示

本発明者らは、代謝性疾患治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPAR α の特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換カルボン酸誘導体が優れたヒト PPAR α 結合活性並びに転写活性化作用を有する事を見出し本発明を完成した。即ち本発明は 一般式(1)



[式中、R¹は水素原子または炭素数1から4の低級アルキル基を表し、R²は水素原子または炭素数1から4の低級アルコキシ基を表し、

R^3 は水素原子または炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 3 の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 置換基に対しパラ位または $(CH_2)_n$ 置換基に対しパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物に関する。

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、置換カルボン酸部分に基づく光学異性体が含まれる事がある。また一般式(1)で表される化合物の合成の過程で得られる化合物の中には幾何異性体の混合物が含まれる場合がある。そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものである。

各光学異性体は立体選択的な合成法により製造する事ができる。またそれらは光学活性なアルコール誘導体や光学活性なオキサゾリジノン誘導体と反応させて得られるジアステレオマリックなエステル誘導体やオキサゾリジノン誘導体を分別結晶又はクロマトグラフィーの手法により分離する事により製造する事もできる。さらにそれらはキラル支持体を使用するクロマトグラフィーの手法により製造する事もできる。

本発明の一般式(1)において、「炭素数 1 から 4 の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の直鎖

もしくは分岐した炭素数 1 から 4 のものが挙げられる。

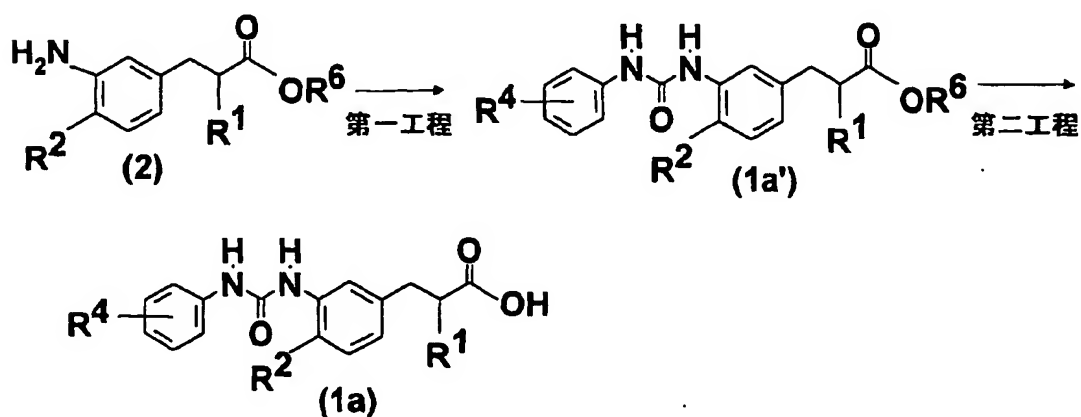
「炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基」とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基等の直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 4 のものが挙げられる。

「炭素数 1 から 10 のアルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘプチル、デシル等の直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 10 のものが挙げられる。

「無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基」で許容される置換基は炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子を表す。

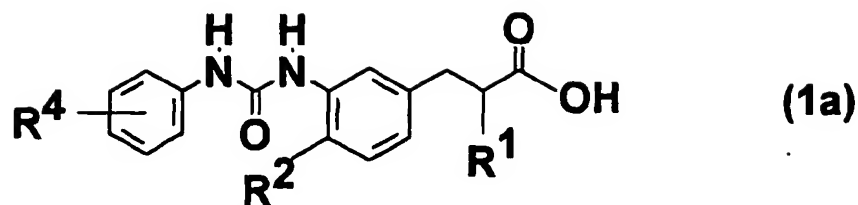
「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

上記一般式(1)で示される化合物の内、 R^3 が水素原子であり、 n が 0 であり、カルボン酸部分が R^2 のパラ位に存在する一般式(1a' 及び 1a)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。

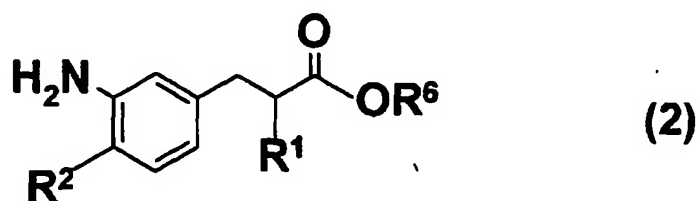


スキーム 1

すなわち、一般式(1a)



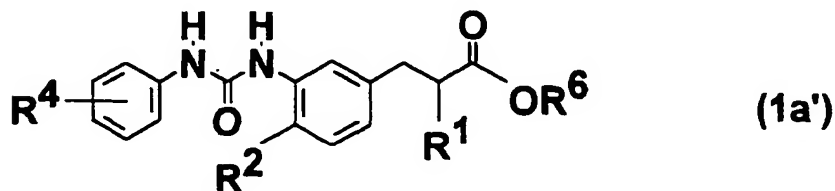
[式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表す]は一般式(2)



[式中、 R^1 、 R^2 は前述の通りであり、 R^6 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される化合物 (特願 2000-158424)と一般式(3)



[式中、 R^4 は前述の通り]で表される化合物を反応させる (第一工程) 事により合成する事ができる一般式(1a')

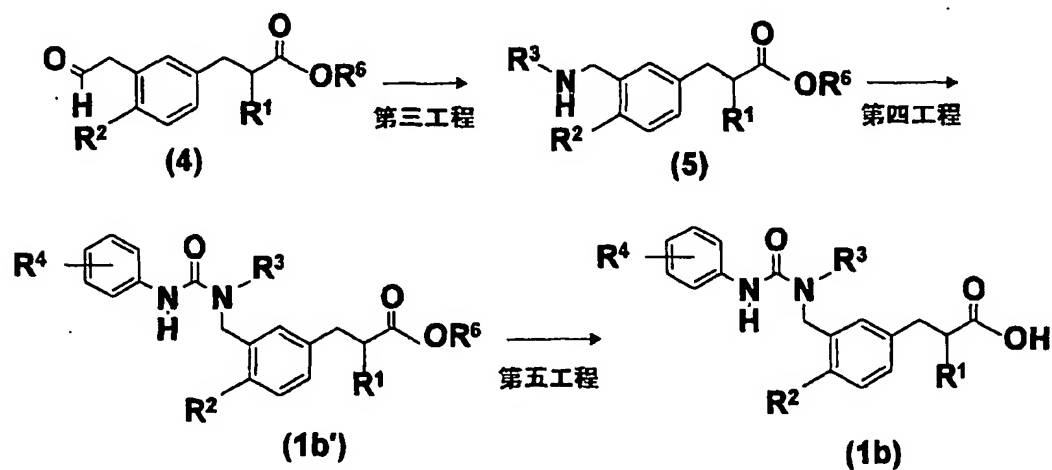


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^6 は前述の通り]で表される化合物の COOR^6 部位を加水分解する (第二工程) 事により製造する事ができる。

第 1 工程の反応は塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-50℃から 150℃にて、好適には室温から溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

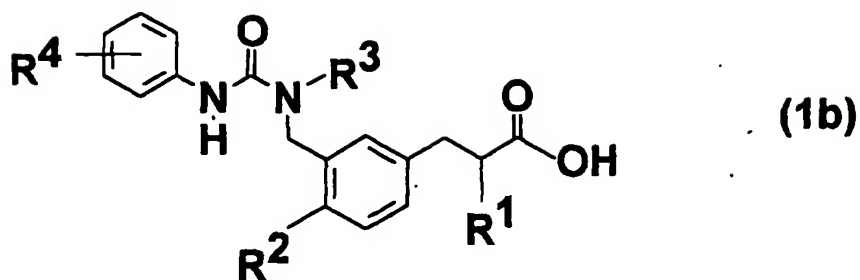
第 2 工程の反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びこれらアルカリ金属水酸化物とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

また上記一般式(1)で示される化合物の内、 R^3 が炭素数 1 から 10 のアルキル基であり、 n が 1 であり、カルボン酸部分が R^2 のパラ位に存在する一般式(1b' 及び 1b)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 2)。

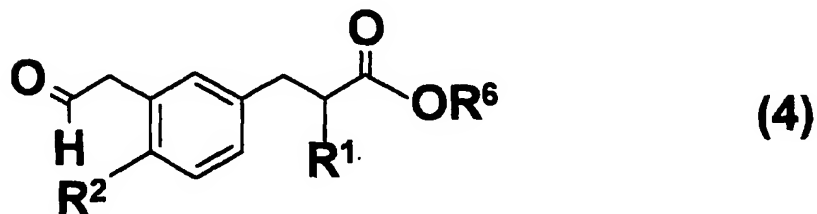


スキーム 2

すなわち、一般式(1b)



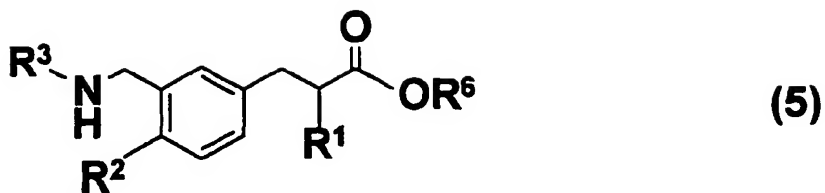
[式中、R¹は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、R²は水素原子、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、R³は炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、R⁴は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジロキシ基を表す]は一般式(4)



[式中、R¹、R²は前述の通りであり、R⁶は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される化合物 (特願 2000-158424)と一般式(6)



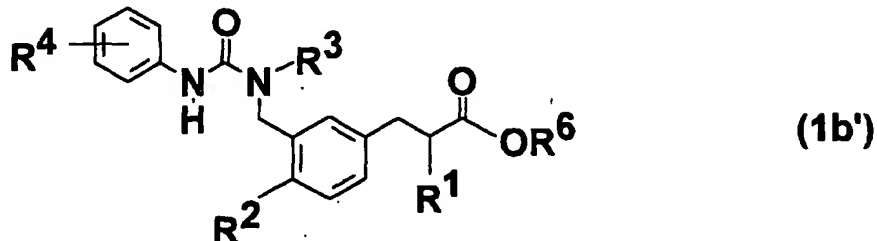
[式中、R³は前述の通り]で表される化合物を反応させる (第三工程) 事により合成する事ができる一般式(5)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 は前述の通り] で表される化合物と一般式(3)



[式中、 R^4 は前述の通り] で表される化合物を反応させる (第四工程) 事により合成する事ができる一般式(1b')



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^6 は前述の通り] で表される化合物の $\text{C}=\text{OOR}^6$ 部位を加水分解する(第二工程)事により製造する事ができる。

第三工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1kPa から 491kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

第四工程の反応は塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施

する事ができる。反応温度としては-50℃から 150℃にて、好適には室温から溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第五工程の反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びこれらアルカリ金属水酸化物とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

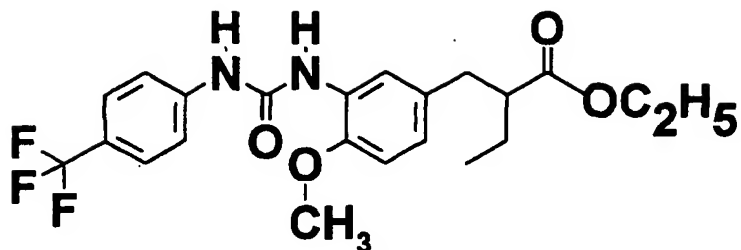
本発明の新規化合物の投与形態としては、経口投与のための固体組成物、液体組成物及びその他の組成物及び非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等を挙げる事ができる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。経口投与のための液体組成物は薬剂的に許容される乳濁剤、シロップ剤等が含まれる。経口投与のためのその他の組成物としてはスプレー剤が含まれる。また非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

(実施例 1)

2-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]-4-メトキシフェニル]メチル]酪酸エチル



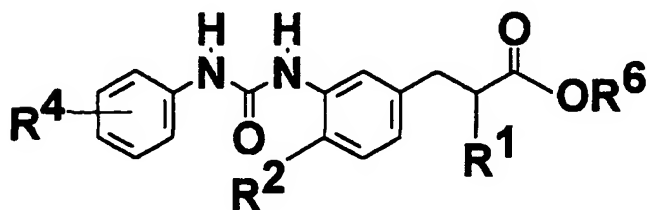
アルゴン雰囲気下 2-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]酪酸エチル(208mg, 0.828mmol)を脱水塩化メチレン 10mL に溶かした。次に 4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート(0.133mL, 0.912mmol)を加え一晩室温放置した。減圧下溶媒を留去し、363mg(100%)の表題化合物を褐色油状物として得た。

質量分析値 m/z 438(M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.52-1.72 (2H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 13.7, 8.8$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.03-4.14 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.99 (2H, br s), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

(実施例 2-12)

実施例 1 と同様にして表 1 に示す化合物を得た。



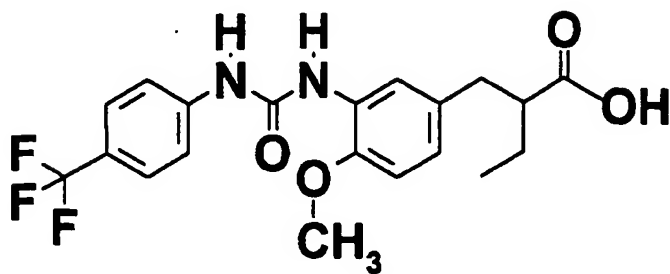
(表 1)

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	質量分析値 EI ⁺ ; (M/Z)
2	H	OCH ₃	4-OCH ₂ Ph	CH ₃	435[M+H] ^{+a)}
3	H	OCH ₃	4-OPh	CH ₃	421[M+H] ^{+a)}
4	H	OCH ₃	4-OCH ₃	CH ₃	358(M ⁺)
5	H	OCH ₃	4-CF ₃	CH ₃	396(M ⁺)
6	C ₂ H ₅	OCH ₃	4-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	476(M ⁺)
7	C ₂ H ₅	OCH ₃	4-OPh	C ₂ H ₅	462(M ⁺)
8	C ₂ H ₅	OCH ₃	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	401[M+H] ^{+a)}
9	OCH ₃	OCH ₃	4-CF ₃	C ₂ H ₅	440(M ⁺)
10	OCH ₃	OCH ₃	4-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	478(M ⁺)
11	OCH ₃	OCH ₃	4-OPh	C ₂ H ₅	465[M+H] ^{+a)}
12	OCH ₃	OCH ₃	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	403[M+H] ^{+a)}

a) イオンモード FAB+

(実施例 13)

2-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]-4-メトキシ
フェニル]メチル]酪酸



2-[[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]-4-メトキシフェニル]メチル]酪酸エチル(464mg, 0.815mmol)をエタノール 7mL に溶かし、1mol/L 水酸化ナトリウム 4mL を加え 50℃で 17.5 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し残留物を水に溶かした後ジエチルエーテル洗浄した。次に希塩酸で pH3 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して 332mg(99%)の表題化合物を淡褐色結晶として得た。さらに酢酸エチルより再結晶し精製した表題化合物を無色粉末として得た。

融点 193–194℃; 質量分析値 m/z 410(M^+);

元素分析値(%) $C_{20}H_{21}F_3N_2O_4$ (410.39):

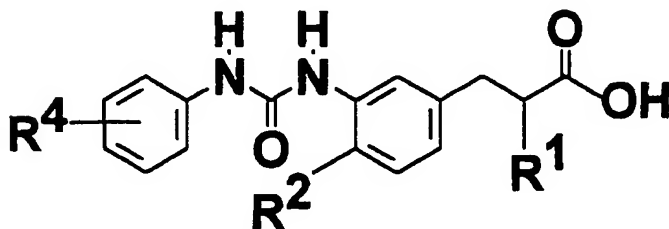
計算値 C, 58.53; H, 5.16; N, 6.83.

実測値 C, 58.65; H, 5.21; N, 6.85.

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46-1.55 (2H, m), 2.37-2.44 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 13.2, 8.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.29 (1H, s), 9.70 (1H, s), 12.07 (1H, br s).

(実施例 14-24)

実施例 13 と同様にして表 2 に示す化合物を得た。



(表 2)

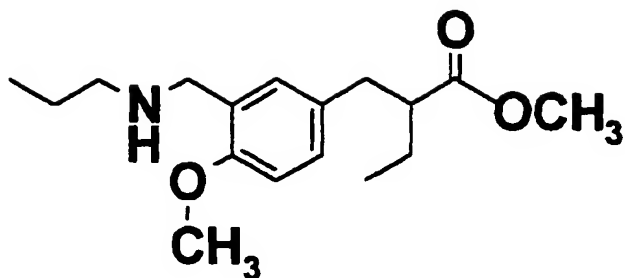
実施例	R ¹	R ²	R ⁴	質量分析値 EI ⁺ ; (M/Z) 融点(°C)	示性式	元素分析値(%) 計: 計測値 実: 実測値
14	H	OCH ₃	4-OC ₂ Ph	$\frac{420(M^+)}{198-199}$	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅	計: C 68.56, H 5.75, N 6.66 実: C 68.41, H 5.78, N 6.70
15	H	OCH ₃	4-OPh	$\frac{407[M+H]^+a)}{168-169}$	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅	計: C 67.97, H 5.46, N 6.89 実: C 67.91, H 5.36, N 6.93
16	H	OCH ₃	4-OCH ₃	$\frac{344(M^+)}{183-184}$	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅	計: C 62.78, H 5.85, N 8.13 実: C 62.77, H 5.82, N 8.20
17	H	OCH ₃	4-CF ₃	$\frac{382(M^+)}{177-178}$	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄	計: C 56.55, H 4.48, N 7.33 実: C 56.54, H 4.45, N 7.26
18	C ₂ H ₅	OCH ₃	4-OCH ₂ Ph	$\frac{449[M+H]^+a)}{154-155}$	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅	計: C 69.63, H 6.29, N 6.25 実: C 69.75, H 6.43, N 6.29
19	C ₂ H ₅	OCH ₃	4-OPh	$\frac{435[M+H]^+a)}{154-155}$	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅	計: C 69.11, H 6.03, N 6.45 実: C 69.15, H 6.21, N 6.53
20	C ₂ H ₅	OCH ₃	4-OCH ₃	$\frac{373[M+H]^+a)}{168-169}$	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	計: C 64.50, H 6.50, N 7.52 実: C 64.45, H 6.47, N 7.59
21	OCH ₃	OCH ₃	4-CF ₃	$\frac{412(M^+)}{195-197}$	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₅	計: C 55.34, H 4.64, N 6.79 実: C 55.05, H 4.57, N 6.84
22	OCH ₃	OCH ₃	4-OPh	$\frac{437[M+H]^+a)}{170-171}$	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₆	計: C 66.04, H 5.54, N 6.42 実: C 66.15, H 5.60, N 6.47
23	OCH ₃	OCH ₃	4-OCH ₃	$\frac{374(M^+)}{158-159}$	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆	計: C 60.95, H 5.92, N 7.48 実: C 60.87, H 5.87, N 7.62
24	OCH ₃	OCH ₃	4-OCH ₂ Ph	$\frac{451[M+H]^+a)}{147-149}$	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₆	計: C 66.66, H 5.82, N 6.22 実: C 66.48, H 5.84, N 6.17

a) イオンモード FAB+

20/1

(実施例 25)

2-[[4-メトキシ-3-(プロピルアミノメチル)フェニル]メチル]酪酸メ
チル

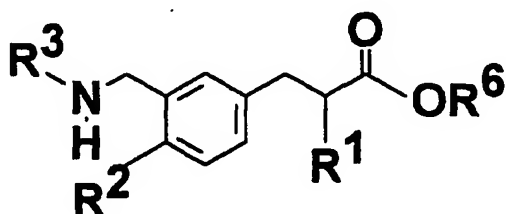


公知(特許出願 2000-158424)の 2-[(3-ホルミル-4-メトキシフェニル)メチル]酪酸メチル(1.90g, 7.59mmol)、プロピルアミン(0.624mL, 7.59mmol)をエタノール 50mL に溶かし、10%パラジウム担持活性炭(400mg)を加え、初気圧 294kPa にて水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 酢酸エチル, 次に酢酸エチル:メタノール=1:1v/v)にて精製し、1.63g(73%)の表題化合物を微黄色油状物として得た。

質量分析値(FAB⁺) m/z 294[M+H]⁺.

(実施例 26-27)

実施例 25 と同様にして表 3 に示す化合物を得た。



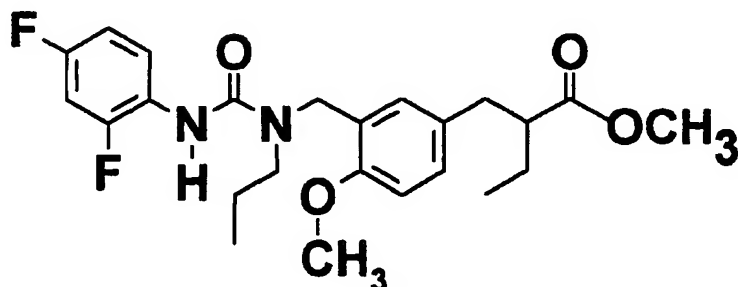
(表 3)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	質量分析値 EI+;(M/Z)
26	H	OCH ₃	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	CH ₃	321(M ⁺)
27	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	322[M+H] ⁺ a)

a) イオンモード FAB+

(実施例 28)

2-[[3-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-プロピルウレイド]メチル]-
4-メトキシフェニル]メチル]酪酸メチル



2-[[4-メトキシ-3-(プロピルアミノメチル)フェニル]メチル]酪酸メチル(400mg, 1.36mmol)、2,4-(ジフルオロフェニル)イソシアナート(211mg, 1.36mmol)及び塩化メチレン 20mL を混合し一晩室温撹拌した。次にトリス(2-アミノエチル)アミンポリマーバウンド(500mg, 2.05mmol)を加え 1 時間室温撹拌した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=1:1v/v)にて精製し、480mg(72%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

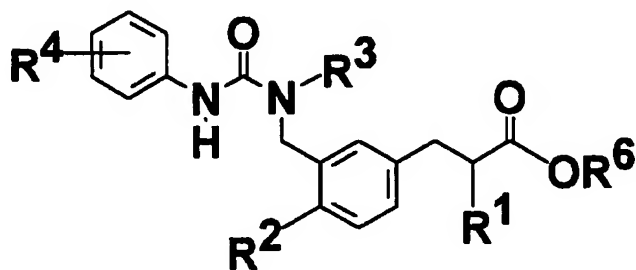
質量分析値 m/z 448(M⁺)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87-0.93 (6H, m), 1.52-1.66 (6H, m), 2.52-2.56 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 13.7$,

6.3 Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 13.7, 8.3$ Hz), 3.34 (2H, dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz), 3.58 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.09 (2H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.98-8.04 (1H, m).

(実施例 29-35)

実施例 28 と同様にして表 4 に示す化合物を得た。



(表 4)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	高分解能質量分析値 計;計算値 実;実測値
29	C ₂ H ₅	OCH ₃	n-C ₃ H ₇	4-Br	CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ BrN ₂ O ₄ 計;490.1467, 実;490.1433
30	H	OCH ₃	n-C ₇ H ₁₅	2,4-diF	CH ₃	C ₂₆ H ₃₄ F ₂ N ₂ O ₄ 計;476.2487, 実;476.2514
31	H	OCH ₃	n-C ₇ H ₁₅	4-Br	CH ₃	C ₂₆ H ₃₅ BrN ₂ O ₄ 計;518.1780, 実;518.1806
32	H	OCH ₃	n-C ₇ H ₁₅	H	CH ₃	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₄ 計;440.2675, 実;440.2710
33	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	2,4-diF	C ₂ H ₅	C ₂₆ H ₃₄ F ₂ N ₂ O ₄ 計;476.2487, 実;476.2449
34	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	4-Br	C ₂ H ₅	C ₂₆ H ₃₅ BrN ₂ O ₄ 計;518.1780, 実;518.1826
35	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₄ 計;440.2675, 実;440.2655

本発明のヒト PPAR α アイソフォームに対する転写活性化作用は以下の試験法によって確認される。

<ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α に対する転写活性化試験>

10%脱脂牛血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(FCS/DMEM)にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子の DNA 結合領域とヒト型 PPAR α のリガンド結合領域 (*Biochemistry*, 1993, 32, 5598) との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド (STRATAGENE 社)、及び内部標準用のウミシイタケルシフェラーゼ

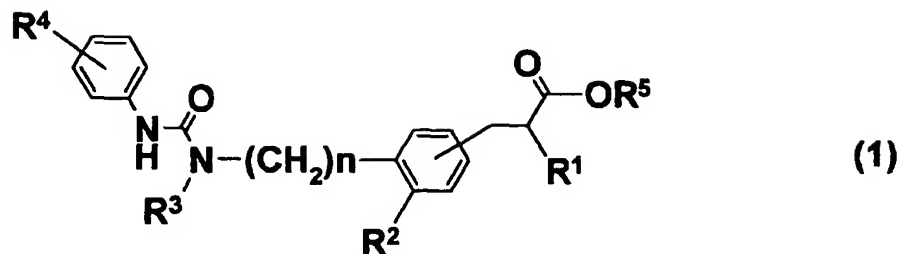
プラスミド (PROMEGA 社) をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後 10%SFCS/DMEM 中で被検化合物を添加して 24 時間後に両ルシフェラーゼ活性を測定し、内部標準により補正した。

産業上利用可能性

本発明化合物である一般式(1)で示される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物はヒト PPAR α アイソフォームに対する転写活性化作用を有し高脂血症や動脈硬化症、糖尿病、肥満症等の代謝性疾患の予防治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 3 の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 置換基に対しパラ位または $(CH_2)_n$ 置換基に対しパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. R^1 がエチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩。

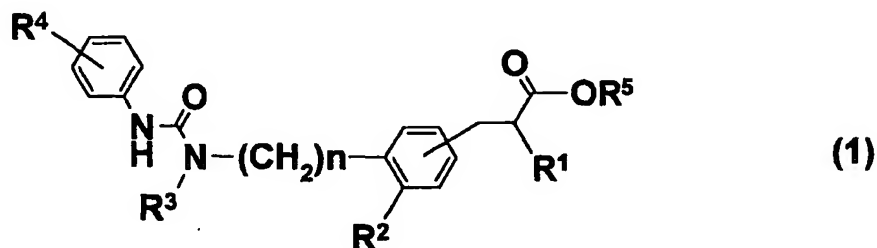
3. R^2 がメトキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

4. R^3 が n -ヘプチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

5. R^5 が水素原子である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

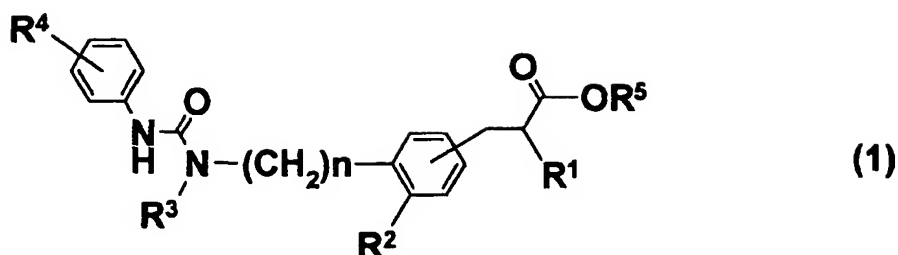
6. カルボン酸残基部分の置換位置が R^2 置換基に対しパラ位である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

7. 一般式(1)



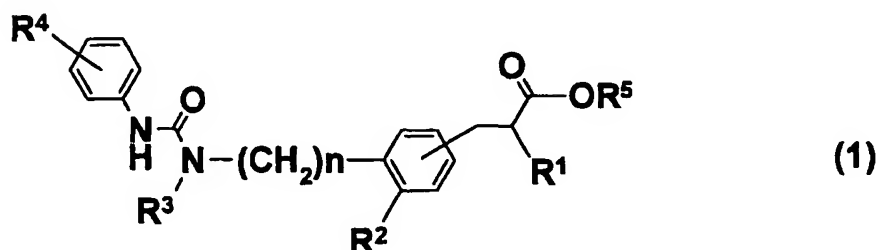
[式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 3 の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 置換基に対しパラ位または $(CH_2)_n$ 置換基に対しパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

8. 一般式(1)



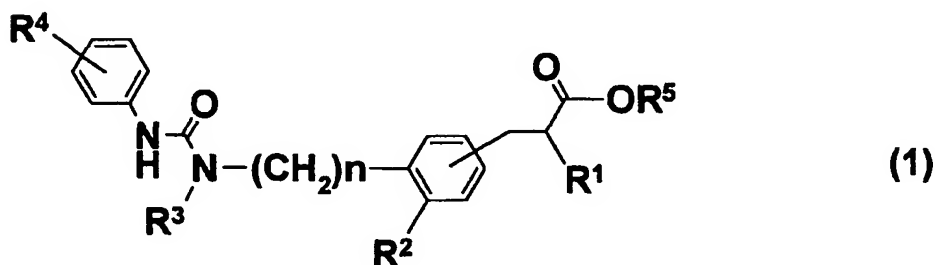
[式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 3 の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 置換基に対しパラ位または $(CH_2)_n$ 置換基に対しパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) α アゴニスト。

9. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 3 の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 置換基に対しパラ位または $(CH_2)_n$ 置換基に対しパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする動脈硬化治療薬。

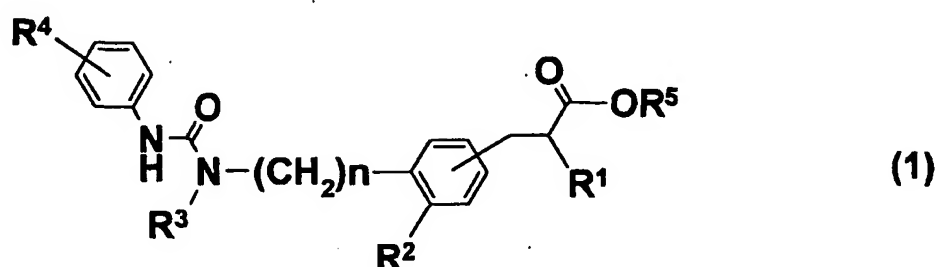
10. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 3 の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 置換基に対しパラ位または $(CH_2)_n$

置換基に対しパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする抗肥満薬。

1 1 . 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 R^2 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 10 のアルキル基を表し、 R^4 は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 から 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、無置換ないし置換基を有していても良いフェノキシ基またはベンジルオキシ基を表し、 R^5 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、 n は 0 から 3 の整数を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は R^2 置換基に対しパラ位または $(CH_2)_n$ 置換基に対しパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする糖尿病治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C275/28, 275/30, 275/34, 275/42, A61K31/216, A61K31/195, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C275/28, 275/30, 275/34, 275/42, A61K31/216, A61K31/195, 61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 00/75103, A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.00), & JP 2001-55367 A	1-11
A	JP, 2000-256194, A (Mitsui Chemicals, Ltd.), 19 September, 2000 (19.09.00), (Family: none)	1-11
X A	WO, 99/54321, A1 (Rhone-Poulenc Rorer Ltd.), 28 October, 1999 (28.10.99), & AU 9934164 A (Example 2; Intermediate products for preparation of compound BV and BX)	1, 5 2-4, 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 March, 2002 (02.03.02)

Date of mailing of the international search report
12 March, 2002 (12.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C275/28, 275/30, 275/34, 275/42, A61K31/216,
A61K31/195, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C275/28, 275/30, 275/34, 275/42, A61K31/216,
A61K31/195, A61P43/00, 3/06, 9/10, 3/04, 3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 00/75103 A1 (杏林製薬株式会社) 2000.12.14 & JP 2001-55367 A	1~11
A	JP 2000-256194 A (三井化学株式会社) 2000.09.19 (ファミリーなし)	1~11
X A	WO 99/54321 A1 (RHONE-POULENC RORER LIMITED) 1999.10.28 & AU 9934164 A EXAMPLE 2中、化合物BV及びBXの製造中間体	1, 5 2~4, 6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行情若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.03.02

国際調査報告の発送日

12.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443